Aus dem Physiologischen Institut der
Freien Universität Berlin
Direktor: Professor Dr. med. Otto H. Gauer

Über den entero-hepatischen Kreislauf des BSP (Bromsulphthalein – Phenoltetrabromphthalein-Dinatriumsulfonat) bei Ratten

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Rosmarie Dietrich, geb. Uecker
aus Wernigerode

1965

Aus dem Physiologischen Institut der
Freien Universität Berlin
Direktor: Professor Dr. med. Otto H. Gauer

ÜBER DEN ENTERO-HEPATISCHEN KREISLAUF DES BSP (BROMSULPHTHALEIN = PHENOLTETRABROMPHTHALEIN-DINATRIUMSULFONAT) BEI RATTEN

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Rosmarie D i e t r i c h, geb. Uecker
aus Wernigerode

Dekan: Professor Dr.med. Adalbert L o e s c h k e

Referent: Priv.Doz.Dr. med. Franz-Josef H a b e r i c h

Korreferent: Professor Dr.med. Otto H. G a u e r

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 30. 9. 1965

Inhaltsangabe

I Einleitung

II Methodik

1.) Operationstechnik

2.) Versuchsdurchführung

3.) Kolorimetrische Bestimmung des BSP

III Kritik der Methode

IV Ergebnisse

1.) Versuchsserie: Intravenöse Applikation - Bestimmung der BSP-Konzentration im Blut

2.) Versuchsserie: Ausscheidung von BSP in Galle nach intravenöser Applikation

3.) Versuchsserie: Intraduodenale Applikation von BSP und Wiederfinden in Galle

V Diskussion

VI Zusammenfassung

VII Literaturverzeichnis

VIII Lebenslauf

I Einleitung

Bei der Bestimmung der Leberdurchblutung mit BSP nach der Methode von BRADLEY und INGELFINGER (1945) ergeben sich 3o - 45 Min. nach Injektion des Farbstoffes Schwankungen im Blutspiegel. Zur Klärung dieses Befundes sind verschiedene Untersuchungen durchgeführt worden. LORBER, S. und SHAY, H. haben 1951 und 1952 bei Menschen nach intraduodenaler Gabe von 5 mg/kg 5 Min. später den Farbstoff im Serum nachweisen können. Damit ist der erste Hinweis für einen entero-hepatischen Kreislauf gegeben worden. 1953 sind von STANLEY, H. und Mitarbeitern entsprechende Versuche an Hunden durchgeführt worden. 15 Min. nach intraduodenaler Gabe von 5o mg/kg erscheint der Farbstoff in der Vena hepatica, Vena porta und Arteria femoralis. Auch PRATT, B.E., BURDICK, F.D. und HOLMES, J.H. (1952) ist der Nachweis dieses Kreislaufes an Hunden gelungen; wird aber als zu gering erachtet, um Einfluß auf die Bestimmung der Leberdurchblutung zu haben. Neuere Untersuchungen von LEVITAN, R. und Mitarbeitern (1963) zeigen ebenfalls eine enterale Resorption des Farbstoffes. Nach diesen Befürwortern eines enterohepatischen Kreislaufes von BSP gibt es auch eine Reihe von Autoren, die zu gegensätzlichen Ergebnissen gelangt sind. OWEN, C. (1951) hat ähnliche Versuche wie LORBER und SHAY an Menschen durchgeführt, und er hat keine signifikanten Werte im Blut gefunden. Auch NEUMAYR, A. (1956) ist es nicht gelungen, nach intraduodenaler Gabe von 2o mg/kg BSP bei Hunden den Farbstoff in der Pfortader nachzuweisen. 1954 haben CASSELMANN

und PAPPAPORT ähnliche Versuche wie STANLEY und Mitarbeiter ausgeführt und deren Ergebnisse nicht bestätigen können. Auch HERKEN, H. und STAPENHORST, K. (1955) haben gesunden Menschen 2 mg/kg und 5 mg/kg intraduodenal über eine D-Sonde gegeben und später im peripheren Blut kein BSP gefunden.

Diese widersprüchlichen Ergebnisse haben uns veranlaßt, das Problem des entero-hepatischen Kreislaufs von BSP mit einer neuen Methode nochmals zu bearbeiten. Durch Anlegen einer permanenten Choledochusschlinge nach HABERICH, F.J. und WITTKE, G. (1960) ist es möglich, diesen Kreislauf zwischen Leber und Darm zu prüfen und zu unterbrechen. Außerdem kann die intraduodenale Applikation von BSP besonders einfach über den darmseitigen Schenkel der Choledochusschlinge erfolgen.

II Methodik

Etwa 1oo Versuche sind von Herbst bis Frühjahr an ca. 2oo bis 25o g schweren wachen Ratten beiderlei Geschlechts durchgeführt worden. Die Tiere haben Standardfutter erhalten (Altromin). Für alle Experimente ist BSP der Fa. Merck-Darmstadt in der Konzentration von 2oo mg% und einer Dosierung von 5 mg/kg verwendet worden.

Die Versuche gliedern sich in 3 Serien:

1. Serie: intravenöse Applikation von BSP über die Vena jugularis und Messung der Farbstoffkonzentration in Blutproben aus der Schwanzvene (3o Tiere).

2. Serie: Injektion von BSP in die Schwanzvene und Bestimmung der Farbstoffkonzentration in der Galle (35 Tiere).

3. Serie: intraduodenale Applikation von BSP und Bestimmung der Farbstoffausscheidung in der Galle (35 Tiere).

1.) Operationstechnik:

Die Tiere der Serie 1 erhalten einen Jugulariskatheter. In Äthernarkose durchschneiden wir die Halshaut 1 cm paramedian über der Clavicula, durchtrennen die Halsfascien stumpf, unterbinden die freiwerdende Vena jugularis externa und schneiden sie distal der Unterbindung an. Ein vorher mit Liquemin-

Kochsalz gefüllter PVC-Schlauch (o,45 x o,9 mm) wird in die Öffnung eingeführt und mittels Seide befestigt.
Wundverschluß mit Seide durch Knopfnähte, Befestigung des nach außen geführten PVC-Schlauches mit Hilfe von Leukoplast so am Hals der Ratte, daß sich das freie Ende - von der Ratte nicht erreichbar - zwischen den Ohren befindet und beim Versuch jederzeit verwendet werden kann. Narkosedauer: 15 Min.
Die Tiere der 2. und 3. Versuchsserie erhalten die von HABERICH und WITTKE (196o) angegebene Choledochusschlinge: Laparatomie in Äthernarkose, Freilegen des Choledochus, Einbinden eines PVC-Schlauches (o,5 x 1 mm) unterhalb des letzten Ductus hepaticus, Einbinden eines 2. PVC-Schlauches in den Ductus choledochus duodenalwärts, Befestigung beider Schläuche miteinander. Abb. 1 zeigt diese Technik im Schema.

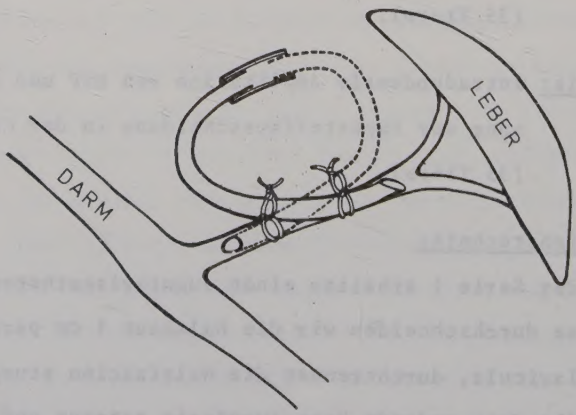

Abb. 1: Anlage einer Choledochusschlinge bei Ratten nach HABERICH und WITTKE

Die PVC-Schläuche werden unter der Haut auf den Rücken geführt und erreichen durch einen kleinen Schnitt die Oberfläche. Verbindung der beiden Schläuche zur Choledochusschlinge, deren gesamte Länge dann ca. 15 cm beträgt. Narkosedauer: 25 - 35 Min.

2.) Versuchsdurchführung:

An den 3 Versuchstierserien werden die Versuche in folgender Weise durchgeführt:

Die 1. Serie erhält BSP in oben angegebener Menge in den Jugulariskatheter. BSP-Rückstände im Katheter werden mit liqueminhaltiger NaCl-Lösung ausgespült. Die Blutentnahme erfolgt nach 1-2-4-8-12-16-2o-25-3o+35 Minuten durch Punktion einer Schwanzvene mit einer vom Conus abgezogenen Injektionskanüle, welche mittels einer PVC-Verbindung einem Hämatokritröhrchen aufgesetzt worden ist. Einseitiges Zuschmelzen des Röhrchens und Zentrifugieren (6 Min. bei 2 5oo Umdrehungen) in einer Mikrohämatokritzentrifuge. Anschließend bestimmen wir bei allen Proben den Hämatokritwert, um Fehler durch Veränderung des Plasmavolumens auszuschließen.

Der 2. Serie Ratten, welche mindestens 2 Tage zuvor eine Gallenschlinge erhalten haben, wird BSP in eine vorher mit Warmwasser hyperämisierte Schwanzvene eingespritzt. Die Entnahme von Galle zur BSP-Bestimmung geschieht fortlaufend aus dem proximalen Teil der Choledochusschlinge, indem wir PVC-Schläuche mit ausgemessenem Lumen anschließen, die jeweils nach 3 Min. zur Bestimmung der BSP-Konzentration ausgewechselt werden. Durch Messung der Füllungsstrecke in den Abnahmeschläuchen wird bei bekanntem Lumen die ge-

flossene Gallenmenge errechnet.

Den Ratten der 3. Serie, welche ebenfalls eine Gallenschlinge erhalten haben, applizieren wir 8o % der aus 5 mg/kg errechneten Menge BSP in den distalen Schenkel der Choledochusschlinge, somit direkt ins Duodenum und entnehmen in oben beschriebener Weise fortlaufend 3-Minuten-Proben aus dem proximalen Teil der Schlinge. Diese Dosierung ergibt sich aus der relativen Farbstoffmenge, die nach intravenöser Applikation in der Galle ausgeschieden wird. (1. Versuchsserie) Bei allen Versuchen beginnt die Zeitmessung unmittelbar nach der Farbstoffinjektion, die selbst etwa 5 Sek. dauert.

3.) Kolorimetrische Bestimmung des BSP

Von jeder Probe wird mit einer Kapillare eine konstante Menge (ca. 2o µl) entnommen und durch Zusatz von 1,o ml n/1oo NaOH die Farbreaktion von BSP im alkalischen Milieu ausgelöst und gleichzeitig eine konstante Verdünnung vorgenommen. Die Behandlung der Leerwerte und Eichlösungen geschieht in gleicher Weise. Messung am Eppendorf-Photometer mit Mikroküvetten (d = 2o mm) mit einem Filter bei 578 nm.

Die Genauigkeit der Bestimmungsmethode ist durch das oben angegebene Verfahren wesentlich erhöht, da die Pipettierungen auf ein Mindestmaß beschränkt werden und somit Fehlerquellen durch häufiges Pipettieren vermieden werden. Die Standardabweichung des Mittelwertes für eine Konzentration im vorkommenden Bereich (3o mg%) beträgt für 1o Bestimmungen ein und derselben Probe S = ± o,o6 %. Die Blutbestimmungen werden im abzentrifugierten

Plasma vorgenommen. Um Fehler durch Hämolyse zu vermeiden, vergleichen wir jede Einzelprobe mit einem Leerwert, dem statt NaOH Aqua dest. zugesetzt worden ist.

III Kritik der Methode

Bei der Blutentnahme durch Punktion der Schwanzvene ist es oft nicht möglich, die festgesetzte Zeit genau einzuhalten. Auftretende Differenzen werden bei der Berechnung berücksichtigt.
Es ist weiterhin eine gewisse Beeinflussung der Cholerese durch Unterbrechung des entero-hepatischen Kreislaufes der Gallensäuren nicht zu vermeiden, da während der Versuchsdauer von ca. 1 Stunde die Schlinge offengehalten werden muß.
Die Länge der Schläuche bedingt eine geringe zeitliche Verzögerung des Farbauftrittes. Der Flußwiderstand der Galleschlingen ist jedoch nachgewiesenermaßen so gering, daß er vernachlässigt werden kann. Der Druckabfall beträgt bei den vorkommenden Geschwindigkeiten weniger als 1 mm H_2O.

IV Ergebnisse

1. Versuchsserie: Intravenöse Applikation - Bestimmung der BSP-Konzentration im Blut.

Die Abb. 2 zeigt den Konzentrationsverlauf nach einer Dosis von 5 mg/kg i.v. Die zugehörigen Werte sind in Tabelle I enthalten.

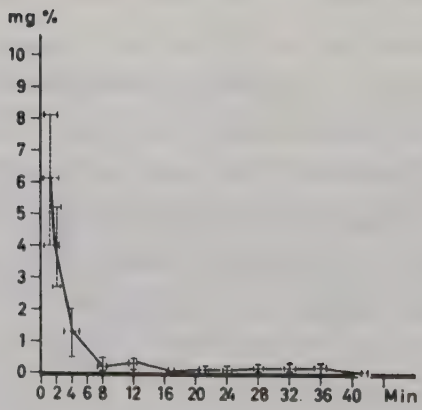

Abb. 2: Konzentrationsverlauf von BSP im Plasma nach intravenöser Gabe des Farbstoffes in einer Dosis von 5 mg/kg. Abszisse: Zeit in Min., Ordinate: mg% BSP

Tab. I (Zahl der Versuche: 9)

Zeit (Min.)	M (mg%)	$\sigma \pm$	$\sigma \pm$
o'45" - 1'1o"	6,16	2,12	34
1'4o" - 2'3o"	4,o	1,41	35
4' - 5'1o"	1,3	o,79	6o
7'3o" - 8'3o"	o,1	o,o2	22
11'3o" -13'3o"	o,28	o,o37	13
15'1o" -17'	o	o	o
2o' -22'1o"	o,o5	o,o2	4o
23' -26'	o,o6	o,o2	3o
29'1o" -32'15"	o,o5	o,o2	4o

Der erste gemessene Wert in der Zeit von 45-7o Sek. nach der Injektion ergibt 6,16 mg% und hat erwartungsgemäß eine große Streuung. Die Konzentration fällt in wenigen Minuten sehr stark ab. Ein neuerliches geringes Ansteigen der Konzentration ist 12-14 Min. nach der Injektion zu beobachten.
Es ist zu erwarten, daß die Abnahme der Farbstoffkonzentration im Blut nach i.v.-Applikation einer logarithmischen Gesetzmäßigkeit folgt.

Den Beweis hierfür liefert Abb. 3.

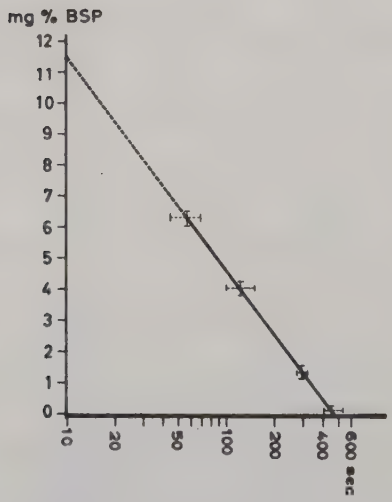

Abb.3: Halblogarithmische Darstellung der BSP-Konzentration im Plasma nach i.v.-Gabe des Farbstoffes. Abszisse: Zeit in Sek., Ordinate: mg% BSP

Eine Extrapolation dieser Kurve zu kürzeren Zeitwerten ergibt wegen der schwer abzuschätzenden Mischungs- und Ausscheidungsvorgänge in der ersten Zeit nach der Injektion keine zuverlässigen Werte. Für ein Plasmavolumen von 7,5 ml (1/18 Körpergewicht von 25o g, Hämatokrit = 46 %) errechnet sich bei der ver-

wendeten Dosis von 5 mg/kg die theoretische Anfangskonzentration z.B. zu 16,7 mg%. Aus technischen Gründen war es nicht möglich, früher als 45-7o Sek. nach der Injektion wieder Blut abzunehmen.

2. Versuchsserie: Ausscheidung von BSP in Galle bei intravenöser Applikation.

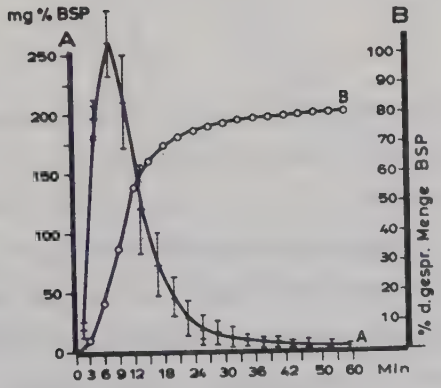

Abb. 4: Kurve A: Konzentration von BSP in Galle nach i.v.-Injektion.

Kurve B: Gesamtausscheidung von BSP in Galle prozentual zur verabreichten Menge.

Tab. II (14 Versuche)
BSP-Ausscheidung in mg%

prozentuale Ausscheidung von BSP (gespritzte Menge=1oo %)

Zeit (Min.)	M	σ	σ%	%
o - 3	21	± 2,16	1o,2	4,1
3 - 6	196	∓14,4	7,3	16,7
6 - 9	258	∓3o,3	11,7	34,5
9 - 12	21o	∓39	18,5	55,5
12 - 15	122	∓42,5	34,1	64,o
15 - 18	73	∓3o,2	41,3	69,7
18 - 21	44	∓23,1	52,5	72,5
21 - 24	28	∓15,7	56,o	74,2
24 - 27	19	∓1o,5	55,2	75,5
27 - 3o	13	∓ 7,3	56,1	76,7
3o - 33	1o	∓ 4,9	49,o	77,6
33 - 36	8	∓ 3,5	43,7	78,2
36 - 39	6	∓ 2,2	36,6	78,6
39 - 42	6	∓ 2,3	38,3	79,o
42 - 45	4	∓ 1,1	27,5	79,2
45 - 5o	5	∓ o,8	16,o	79,8
5o - 55	3	∓ o,6	2o,o	8o,4
55 - 6o	3	± o,5	15,6	8o,5

Die Abb. 4 zeigt den Verlauf der BSP-Konzentration (Kurve A) und der ausgeschiedenen Menge BSP (Kurve B) in der Galle nach intravenöser Applikation. Tab. II enthält die dazugehörigen Werte. Nach 6 - 9 Min. wird mit einem Mittelwert von 258 mg% das Maximum der Farbstoffkonzentration in der Galle erreicht. Die Kurve B entspricht der Integralkurve des Konzentrationsverlaufes. Es werden allerdings nach 6o Min. nur 8o % der gespritzten Farbstoffmenge ausgeschieden, während 2o % des Farbstoffes offenbar extrahepatisch eliminiert werden. Obwohl man bei der von uns gewählten stoßweisen Applikation von BSP nicht von einem Blutspiegel des Farbstoffes sprechen kann (Halbwertzeit 7o Sek.), ist die Konzentrationsleistung der Leber sehr groß. Das Verhältnis der theoretischen Ausgangskonzentration im Blut (11,4 mg%) zu der maximalen Konzentration in der Galle (258 mg%)

beträgt 1:22,6.

3. Versuchsserie: Intraduoenale Applikation von BSP und Wiederfinden in der Galle.

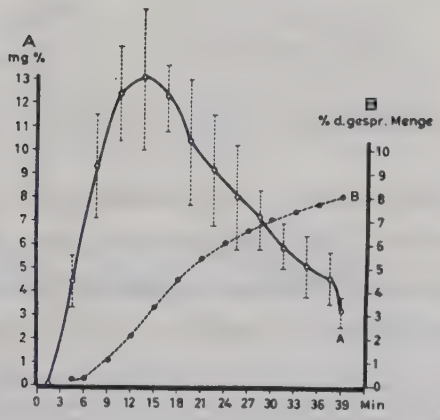

Abb. 5: Kurve A: BSP-Konzentration in Galle nach intraduodenaler Applikation von 80 % der errechneten 5 mg/kg BSP.

Kurve B: BSP-Gesamtausscheidung prozentual zur injizierten Menge.

Tab. III (9 Versuche)

Zeit (Min.)	BSP-Ausscheidung in mg% M	σ	σ%	Gesamtausscheidung in % zur gespritzten Menge M	σ	σ %
o- 3	o	o	o	o	o	o
3- 6	4,4	±1,1	25,o	o,26	±o,1	34,o
6- 9	9,3	±2,2	23,6	1,o3	±o,1	9,8
9-12	12,4	±2,o	16,1	2,o9	±o,2	9,5
12-15	13,1	±3,2	24,4	3,33	±o,1	3,3
15-18	12,3	±1,4	11,4	4,48	±o,5	11,2
18-21	1o,4	±3,3	31,7	5,39	±o,7	13,o
21-24	9,2	±2,4	26,1	6,o6	±o,6	9,9
24-27	8,o	±2,2	27,5	6,62	±o,6	9,5
27-3o	7,2	±1,4	19,3	7,1o	±o,1	1,4
3o-33	5,9	±1,o	16,9	7,4o	±o,4	5,4
33-36	5,1	±1,4	27,6	7,7o	±o,4	5,2
36-39	4,6	±1,3	28,2	8,o5	±o,5	6,1
39-42	3,2	±o,8	25,o	8,1o	±o,1	1,2

Bei den Versuchen dieser Serie werden immer nur 8o % der i.v.Dosis von (5 mg/kg) intraduodenal appliziert, weil die Ergebnisse der vorangehenden Versuchsserie gezeigt haben, daß bei der hepatischen Ausscheidung ein Defizit von 2o % auftritt.

Aus Kurve A der Abb. 5 ist zu ersehen (siehe auch Tab. III), daß die BSP-Konzentration in Galle bei intraduodenaler Gabe des Farbstoffes nach 12 - 15 Min. zu einem Maximalwert von 13,1 mg% ansteigt. Die Gesamtausscheidung von BSP beträgt nach 39 Min. 8,1 % der injizierten Menge (5 % der Gesamtmenge). Es werden also über 9o % des Farbstoffes nicht resorbiert.

Bei den in Abb. 5 gezeigten Ergebnissen handelt es sich um Versuche an Ratten 3 - 4 Tage nach der Operation. Diese Auswahl ist von uns getroffen worden, weil sich im Laufe der Versuche eine deutliche Abhängigkeit der BSP-Ausscheidung vom Zeitpunkt nach der Opera

tion herausgestellt hat (siehe Abb. 6 und Tab. IV).

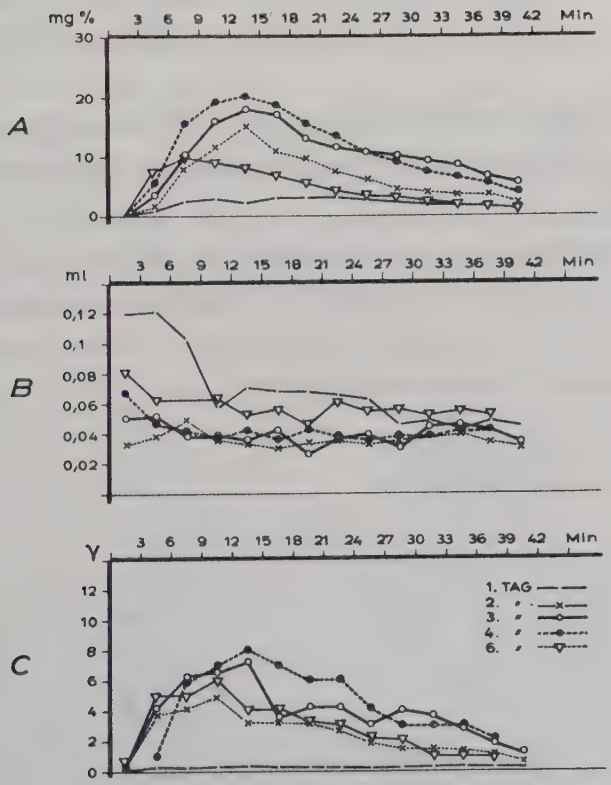

Abb. 6: Abhängigkeit der BSP-Ausscheidung vom Zeitpunkt nach der Operation.
Kurve A: BSP-Konzentration
Kurve B: Gallefluß
Kurve C: BSP-Gesamtausscheidung am 1., 2., 3., 4. und 6. Tag nach Operation
Abszisse: Zeit in Min., Ordinate: mg% BSP

Tab. IV

Ratte Nr.	1.	2.	3.	4.	5.	6. Tag post operationem
2D/63	o,44%	1,97%	3,79%	-	5,o5%	3,57%
8D/63	o,75%	2,9 %	7,9 %	7,3%	-	4.o6%
13D/63	o,67%	1,3 %	5,3 %	4,9%	3,4 %	-
14D/63	o,32%	4,5 %	7,6 %	8,2%	-	5,4 %
15D/63	2,5 %	3,2 %	8,1 %	9,1%	o,8 %	-
2oD/63	3,4 %	-	6,1 %	6,7%	3,8 %	3,5 %

Die Tab. IV gibt eine Übersicht über die an verschiedenen Tagen nac
Operation ausgeschiedenen BSP-Mengen nach intraduodenaler Gabe des
Farbstoffes.

Aus Abb. 6 und Tab. IV ist ein Anstieg der BSP-Ausscheidung vom 1.
bis zum 4. Tag nach der Operation bei annähernd gleichbleibender Ch
lerese ersichtlich. Nach dem 4. Tag fällt bei allen Tieren ein gewi
ser Rückgang der BSP-Ausscheidung auf.

V Diskussion

Durch die Ergebnisse der oben beschriebenen Versuchsgruppen läßt sich das Vorhandensein eines entero-hepatischen Kreislaufes für BSP nachweisen. Es ergeben sich bestimmte zeitliche und quantitative Verhältnisse je nach Lokalisation der Applikation und der Abnahme des Bromthaleins.

Um die zeitlichen Verhältnisse vergleichbar zu machen, haben wir die Ausscheidungskurven der 3 Versuchsabschnitte in ein Koordinatensystem eingetragen und jeweils die maximale Konzentration = 1oo% gesetzt, wobei für das Blut der erste gemessene Wert von 6,16 mg% = 1oo % angenommen worden ist. (Abb. 7)

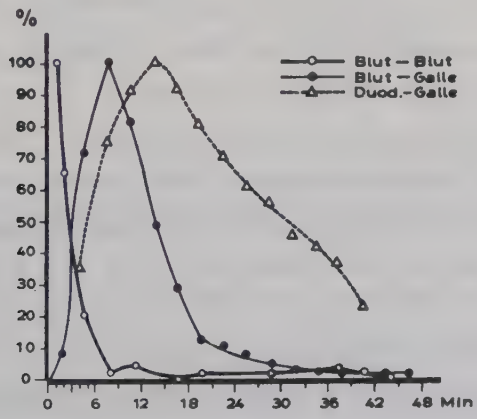

Abb.7: Die zeitlichen Verhältnisse der Gipfel der BSP-Konzentration. (Jeweils höchste Konzentration = 1oo %)
Kurve A: Intravenöse Injektion - Messung des BSP-Blutspiegels
Kurve B: BSP-Konzentration in Galle nach i.v.-Gabe
Kurve C: Konzentration von BSP nach intraduodenaler Applikation

Wie aus dieser Abbildung ersichtlich, tritt die höchste BSP-Konzentration in der Galle ca. 6 Min. nach i.v.-Injektion und nach intraduodenaler Gabe in Galle ca. 14 Min. später auf. Somit beträgt die Zeit, die benötigt wird, um den Farbstoff vom Blut in die Leber und in die Galle gelangen zu lassen, ca. 6 bis 7 Min. Die Zeit ist nicht genau zu bestimmen, weil das Maximum der Konzentration im Blut zeitlich nicht erfaßt worden ist. Es muß jedoch in den ersten 45 Sek. nach der Injektion liegen.

Die Zeit des Wiedererscheinens von BSP in der Galle nach intraduodenaler Gabe beträgt ca. 14 Min. Diese Zeit entspricht der Dauer eines entero-hepatischen Kreislaufes. Da der Farbstoff ca. 6 - 7 Min. benötigt, um vom Blut in die Galle zu gelangen, ist der um weitere 8 Min. verzögerte Farbauftritt bei intraduodenaler Gabe wahrscheinlich als Resorptionsdauer aus dem Darm und Obertritt in die Blutbahn zu werten.

Der in Abb. 2 ersichtliche zweite BSP-Gipfel im Blut ca. 12 Min. nach Injektion könnte durch einen entero-hepatischen Kreislauf bedingt sein. Die Höhe dieses zweiten Gipfels entspricht allerdings nicht ganz der berechneten Menge von 6,25 % der gespritzten Menge.

Ein Vergleich der Ergebnisse des ersten und zweiten Versuchsabschnittes zeigt, daß die Konzentration des Farbstoffes von ca. 6,2 mg% auf ca. 25o mg% in der Galle ansteigt. Dies weist darauf hin, daß die Leber BSP in beachtlicher Weise konzentriert.

Die quantitativen Verhältnisse während eines entero-hepatischen Kreislaufes können durch die dreifache Unterbrechung des Cyklus wie folgt dargestellt werden.

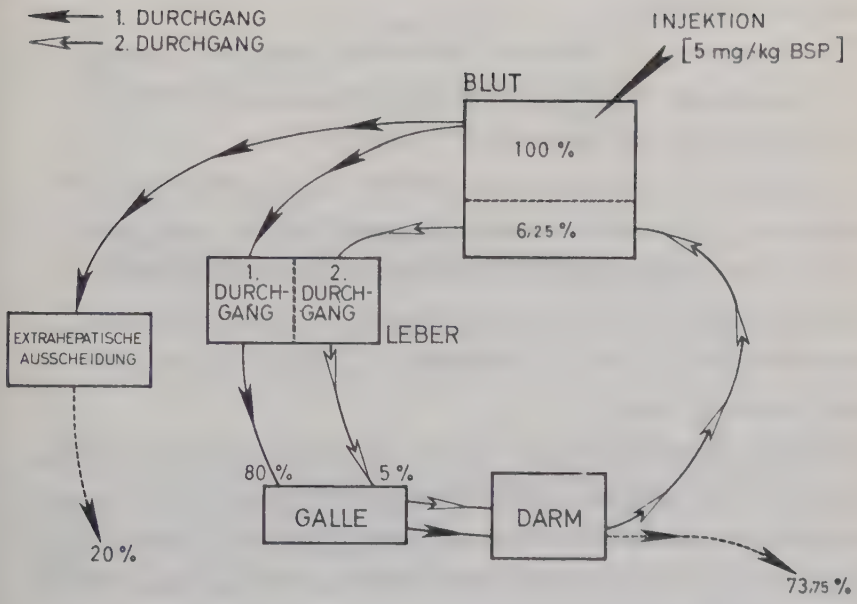

Abb. 8: Schematische Darstellung des entero-hepatischen Kreislaufes von BSP

Übereinstimmend mit den Ergebnissen von BRAUER, PESSOTTI (1950) stellten wir einen Farbstoffverlust auf dem Wege Blut-Leber-Galle von ca. 20 % fest. Auch COHN und LEWIN (1947) haben bei Versuchen an hepatektomierten eviscerierten Hunden einen BSP-Verlust gefunden. Sie erklärten diesen durch Verschwinden in das periphere Gewebe, während KREBS und PESSOTTI (1955) bei Versuchen mit S_{35} eine Speicherung in der Muskulatur feststellen. Der hohe Teil-

verlust von 92 % zwischen Galle und Blut nach enteraler Resorption ist auf eine Ausscheidung des Farbstoffes durch den Darm zurückzuführen.

5 % des ins Blut applizierten Farbstoffes erreichen, nachdem sie einen entero-hepatischen Kreislauf durchgemacht haben, zum zweiten Male die Leber bzw. die Galle.

Im Hinblick auf die Versuche der einleitend erwähnten Autoren kommen wir durch unsere Versuchsanordnung zu der Bestätigung eines entero-hepatischen Kreislaufes. Möglicherweise sind negative Ergebnisse auf das zeitlich sehr kurze Auftreten des zweiten Gipfels im Blut zurückzuführen, wodurch dessen Nachweis erschwert wird.

Im dritten Versuchsabschnitt können wir zusätzlich zu den oben erwähnten Beobachtungen nach intraduodenaler Gabe des BSP eine Abhängigkeit der Farbstoffausscheidung in der Galle vom Zeitpunkt nach der Operation erkennen. Die Abb. 6 zeigt sehr deutlich eine Zunahme der BSP-Ausscheidung in Galle bis zum 4. Tag post operationem. Um nachzuprüfen, ob geringe Ausscheidung am 1. Tag nach der Operation auf einer funktionellen Schädigung durch Äthernarkose beruhte, wurde eine schon operierte Ratte am 8. Tag nach der Operation nochmals für 3o Min. mit Äther narkotisiert, ohne daß ein operativer Eingriff stattfand.

Den Verlauf eines während der Narkose durchgeführten Versuches zeigt die Abb. 9.

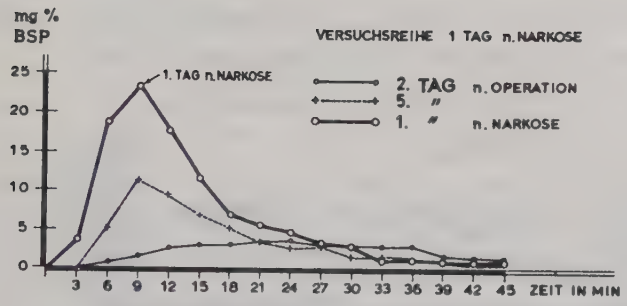

Abb. 9: BSP-Konzentrationsanstieg in Galle nach Äthernarkose bei intraduodenaler Applikation.
Kurve A: Am 2. Tag nach Operation
Kurve B: Am 5. Tag nach Operation
Kurve C: 1 Tag nach Äthernarkose
Abszisse: Zeit in Min., Ordinate: mg% BSP

Ein am darauffolgenden Tag an dieser Ratte durchgeführter Versuch ergab den überraschenden Effekt, daß die BSP-Ausscheidung weit über die bisher gemessenen Maximalwerte am 3. und 4. Tag hinaus anstieg. (Abb. 1o)

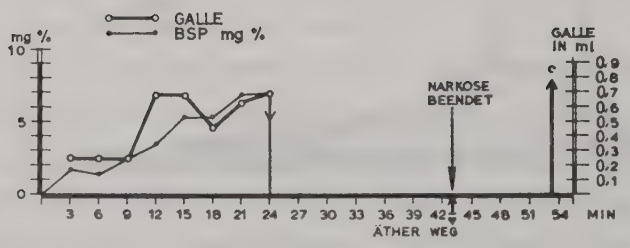

Abb. 1o: Gallefluß- und BSP-Konzentrationsverhältnisse unter Äthernarkose
Abszisse: Zeit in Min., Ordinate: mg%

VI Zusammenfassung

1.) Ratten erhalten eine Choledochusschlinge nach HABERICH und WITTKE, wodurch eine Unterbrechung des entero-hepatischen Kreislaufes zwischen Leber und Darm ermöglicht wird.

2.) Unterteilung des entero-hepatischen Kreislaufes in 3 Teilabschnitte und Durchführung der Versuche in entsprechenden Gruppen:

a.) Intravenöse Applikation von BSP und Bestimmung der Konzentration im Blut.

b.) Bestimmung der BSP-Ausscheidung in Galle nach intravenöser Gabe.

c.) Enterale Applikation von BSP und Wiederfinden in Galle.

3.) In den 3 Versuchsgruppen werden folgende Ergebnisse erzielt:

a.) Versuchsgruppe 1: Nach intravenöser Gabe von 5 mg/kg beträgt der 1. gemessene Wert nach 6o Sek. 6,2 mg% im Blut, Abfall nach 8 Min. auf o,1 mg%, 2. Gipfel nach 12 - 14 Min.

b.) Versuchsgruppe 2: Nach intravenöser Applikation wird die maximale Farbstoffkonzentration von 258 mg% in Galle nach 6 - 9 Min. erreicht. Nach 6o Min. sind durchschnittlich 8o % der injizierten Menge ausgeschieden worden. 2o % werden extrahepatisch aus dem Blut eliminiert.

c.) Versuchsgruppe 3: Nach enteraler Applikation von 8o %

der errechneten Menge von 5 mg/kg BSP beträgt die Gesamtausscheidung in Galle 8,1 % der applizierten Menge oder 5 % der Gesamtmenge. Die höchste Konzentration von 13,1 mg% wird nach 12 - 15 Min. erreicht.

4.) Im 3. Versuchsabschnitt wird eine Abhängigkeit der BSP-Ausscheidung von der Zeitdauer nach der Operation festgestellt. Ein Optimum der Ausscheidung wird am 3. und 4. Tag nach der Operation erreicht.

5.) Nach einer ohne Operation durchgeführten Äthernarkose von 3o Min. Dauer steigt die BSP-Ausscheidung in Galle nach intravenöser Gabe weit über die sonst üblichen Werte an.

6.) Es wird der Nachweis eines entero-hepatischen Kreislaufes erbracht. 8o % der gespritzten Menge BSP erreichen über die Gallenwege den Darm, wo 73,75 % der Gesamtmenge ausgeschieden werden. 6,25 % des injizierten Farbstoffes erfahren einen entero-hepatischen Kreislauf und 5 % gelangen zum zweiten Male mittels Galle in den Darm (vgl. Abb. 8).

VII Literaturverzeichnis

BRADLEY, S., INGELFINGER, F., BRADLEY, G. and CURREY, J.
Estimation of hepatic blood flow in man.

J. Clin. Invest. 24 89o (1945)

BRAUER, R., PESSOTTI, R. and KREBS, S.I.
The distribution and excretion of S_{35} labeled BSP administered to dogs by continious infusion.

J. Clin. Invest. 34 35 (1955)

BRAUER, R. and PESSOTTI, R.
Hepatic uptake and biliary excretion of BSP in the dog.

Am. J. Physiol. 162 3 (195o)

CASSELMANN, B. and RAPPAPORT, A.
Estimated hepatic blood flow and bromsulphalein clearance in dogs with experimental ischaemia of the liver.

J. Physiol. (Lond.) 134 183 (1954)

COHN, C., LEWIN, R. and STREICHER, D.
The rate of removel of intravenously injected BSP by the liver and extra hepatic tissues of the dogs.

Am. J. Physiol. 15o 299 (1947)

HABERICH, F.J. und WITTKE, G.
Messende Beobachtungen über den Gallenabfluß beim Kaninchen.

Pflügers Archiv ges. Physiol. 27o 547 (196o)

HERKEN, H. und STAPENHORST, K.
Die BSP-Probe - ihre Vorzüge und Begrenzung

Dtsch. Archiv f. klin. Med. 2o2 52 (1955)

KREBS, I.S.
Relation of the metabolism of sulfobromphthalein sodium to its blood clearance in the rat.

Am. J. Physiol. 197 292-296 (1959)

LEVITAN, R., BIKERMAN, V., BELTON, A., BURROWS and INGELFINGER, F.J.
Rectosigmoidal absorption of phenolsulfphthalein, sulfisoxazole, diethanolamine (Gantrisin) and radiojodine (J_{131}) in normal subjekts and patients with idiopatic ulcerative colitis.

J. Lab. Clin. Med. 62 639-45 (1963)

LORBER, S., SHAY, H.
Entero-hepatic circulation of bromsulphthalein

Am. J. Med. Sc. 221 144 (1951)

LORBER, S., SHAY, H.
Entero-hepatic circulation of bromsulphthalein

Gastroenterology 2o 262 (1952)

LORBER, S., OPPENHEIMER, M., SHAY, H., LYNCH, P. and SIPLET, H.
Entero-hepatic circulation of BSP, intraduodenal, intra-portal and i.v. dye administration in dogs.

Am. J. Physiol. 173 259 (1953)

NEUMAYR, A.
Hepatoportale Kreislaufuntersuchungen beim Menschen.

Wiener Zeitschrift f. Inn. Med. 1/2 37 (1956)

OWEN, C.
The effect of entero-hepatic circulation on the bromsulph-thalein test of hepatic funktion.

J. Laborat. Clin. Med. 38 583 (1951)

PRATT, B.E., BURDICK, F.D., HOLMES, J.H.
Measurement of liver blood flow in unaesthezid dog using the BSP dye method.

Am. J. Physiol. 171 471 (1952)

Mein Dank gilt dem Direktor des Physiologischen Instituts der Freien Universität Berlin, Herrn Professor Dr. med. Otto H. Gauer, an dessen Institut ich die Experimente für diese Arbeit durchführen durfte.

Besonders herzlich danke ich Herrn Privatdozent Dr. med. F.J. Haberich, der mich verständnisvoll bei meinen praktischen und theoretischen Arbeiten angeleitet und unterstützt hat.

VIII Lebenslauf

Am 18. Juni 1937 wurde ich, Rosmarie Dietrich, geb. Uecker, in Wernigerode geboren.

Mein Vater, der Buchhändler Gustav Uecker, wurde im Jahre 1943 als kriegsvermißt gemeldet.

Von 1943 bis 1951 besuchte ich in Breslau und Leipzig die Volksschule und bestand 1955 am mathematisch-naturwissenschaftlichen Zweig der Thomasoberschule Leipzig die Reifeprüfung.

An der Karl-Marx-Universität Leipzig studierte ich von 1955 bis 1957 an der Medizinischen Fakultät und setzte dann mein Studium an der Freien Universität Berlin fort, wo ich 1962 das Medizinische Staatsexamen bestand.

Anschließend leistete ich einen Teil meiner Medizinalassistentenzeit am Physiologischen Institut der Freien Universität Berlin ab.

Meine klinische Ausbildung erfolgte auf der Inneren Abteilung des Auguste-Viktoria-Krankenhauses und der Chirurgischen Abteilung des Krankenhauses Waldfriede Berlin.

Vervielfältigt: W. H I L K E , Berlin 15, Joachimstaler Straße 16